

Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

ÜBER DEN EINFLUSS VERSCHIEDENER
SEXUALHORMONE AUF DIE
MONOAMINOXIDASENAKTIVITÄT VERSCHIEDENER
HIRNREGIONEN DES HUNDES
(IN VITRO UND IN VIVO VERSUCHE)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von ■■■

WOLFGANG HERZ
■■■
aus Dieburg

Marburg 1974
■■■

Druck: Görlich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

ÜBER DEN EINFLUSS VERSCHIEDENER
SEXUALHORMONE AUF DIE
MONOAMINOXIDASENAKTIVITÄT VERSCHIEDENER
HIRNREGIONEN DES HUNDES
(IN VITRO UND IN VIVO VERSUCHE)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

WOLFGANG HERZ

aus Dieburg

Marburg 1974

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der

Universität Marburg am 30. 7. 1974

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Humanmedizin

Dekan: Prof. Dr. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. H. Oepen

Correferent: Prof. Dr. T. Kleine

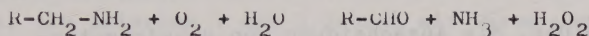
Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Material und Methodik</u>	3
2.1. Hunde für die in - vitro - Versuche	3
2.1.1. Herkunft und Art der Hunde	3
2.1.2. Vorbehandlung der Tiere	3
2.1.3. Tötung und Sektion	3
2.2. Hunde für die in - vivo - Versuche	3
2.2.1. Herkunft und Art der Hunde	3
2.2.2. Vorbehandlung der Tiere	4
2.2.3. Tötung und Sektion	5
2.3. Durchführung der Versuche	6
2.3.1. Benötigte Substanzen und Reagentien	6
2.3.2. MAO - Aktivitäts-Bestimmung	7
2.3.3. In - vitro - Versuche	8
2.3.4. In - vivo - Versuche	9
3. <u>Ergebnisse</u>	10
3.1. Ergebnisse der in - vitro - Versuche	10
3.1.1. Allgemeines zu Tabellen und graph. Darstellungen	10
3.1.2. Ergebnisse der Versuche mit Gesamthirnhomogenat	10
3.1.3. Zusammenfassung der Ergebnisse bei in - vitro - Versuchen mit Gesamthirnhomogenat	19
3.1.4. Ergebnisse der Versuche mit verschiedenen Hirnregionen	19
3.1.5. Zusammenfassung der Ergebnisse bei in - vitro - Versuchen mit verschiedenen Hirnregionen	23
3.2. Ergebnisse der in - vivo - Versuche	23
3.2.1. Allgemeines zu Tabellen u. graph. Darstellungen	23
3.2.2. Ergebnisse Kontrolltier I (Rhizinusöl)	24
3.2.3. Ergebnisse Kontrolltier II (aqua dest.)	25

3.2.4.	Ergebnisse des Versuches mit 20 mg Progesteron	27
3.2.5.	Ergebnisse des Versuches mit 30 mg Progesteron	28
3.2.6.	Ergebnisse des Versuches mit 20 mg DHEA	29
3.2.7.	Ergebnisse des Versuches mit 30 mg DHEA	31
3.2.8.	Ergebnisse des Versuches mit 30 mg Dien- östroldiacetat	32
3.2.9.	Ergebnisse des Versuches mit 30 mg Testos- teron	33
3.2.10.	Zusammenfassung der Ergebnisse bei in - vivo - Versuchen	34
4.	<u>Diskussion</u>	37
4.1.	Versuchsbedingungen und Methodik	37
4.2.	Topographische Unterschiede	39
4.3.	Beeinflussung der MAO - Aktivität durch Sexualhormone	39
5.	<u>Zusammenfassung</u>	43
6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	44

1. Einleitung

Die Monoaminoxidase (= MAO) katalysiert die oxydative Desaminierung der Monoamine (oxydative Desaminierung von Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin, Tyramin, Tryptamin, Serotonin und andere). Diese Reaktion kann nach folgender Gleichung dargestellt werden:



Die Monoaminoxidase ist ein Flavoprotein mit FAD als prosthetischer Gruppe und einem Molekulargewicht von 400 000 (NAGATSU et al., 1970), das in Form von 4 Isoenzymen vorkommt (COLLINS, YODIM; 1970). Die biogenen Amine, die als Vorstufen von Hormonen, Bausteinen von Coenzymen und anderen biologisch wirksamen Substanzen eine Rolle spielen, werden von der MAO inaktiviert.

In der Literatur finden sich einige Stellen, in denen die MAO - Aktivität in Gehirnen von Säugetieren untersucht worden ist. (LEMAY, BERLINGUET 1967; PRANGE, WHITE u. LIPTON 1967; WEISSBACH, UDENFRIED et al. 1966). Literaturstellen, die auf eine Beeinflussung der MAO - Aktivität durch Sexualhormone hinweisen, finden sich jedoch nur wenige (ZOLOVICK, PEARSE, BOEHLKE und ELEFTERIOU 1966).

In vorliegender Arbeit soll nun der Einfluß von Sexualhormonen auf die MAO - Aktivität in Hundegehirnen untersucht werden. Anlaß dazu war folgende Überlegung:

Beeinflussen Sexualhormone die MAO - Aktivität und dementsprechend den Gehalt an biogenen Aminen in verschiedenen Gebieten des Gehirns ? Bereits 1966 stellten ZOLOVICK, PEARSE, BOEHLKE und ELEFTERIOU fest, daß die MAO - Aktivität in verschiedenen Regionen des Rattengehirnes während des Ostruszyklus schwankt. OEPEN (mit TELLER, OERTEL und STURM) stellten fest, daß bei Patienten, die an Huntington'scher Chorea leiden, die Ausscheidung von Dehydroepiandrosteron, Androsteron und Atiocholanolon vermindert ist. Inwieweit könnte also eine Beziehung bestehen zwischen den biogenen Aminen und Sexualhormonen, die vermindert im Harn erscheinen ? Beeinflussen Sexualhormone, indem sie die MAO - Aktivität und damit den Spiegel der biogenen Amine verändern, eine choreatische Bewegungsstörung und eine Veränderung der Psyche, die ja bereits SCHILDKRAUT 1965 in seiner "Catecholamin Hypothese" beschrieben hat ?

Es erscheint also interessant, festzustellen, ob Sexualhormone, zunächst am Hundegehirn untersucht, die MAO - Aktivität in verschiedenen Regionen des Gehirnes beeinflussen. Wir stellten dazu Untersuchungen in-vitro und in-vivo an. Als Versuchshunde für die in-vivo Untersuchungen dienten reinrassige Beagles, die sich aus genetischen Gründen für solche Versuche besonders eignen.

2. Material und Methodik

2.1. Hunde für die in - vitro - Versuche

2.1.1. Herkunft und Art der Hunde

Für die in - vitro - Untersuchungen wurden Hunde verwendet, die vom Institut für experimentelle Chirurgie der Universität, Marburg, zur Verfügung gestellt wurden. Es handelte sich um 11 nicht reinrassige Schäferhunde, die zwischen 1 und 3 Jahren alt waren und zwischen 15 und 25 kg wogen. 5 Tiere waren männlichen und 3 weiblichen Geschlechtes.

2.1.2. Vorbehandlung der Tiere

Vor der Bereitstellung für unsere Versuche, waren vom Institut für experimentelle Chirurgie an diesen 11 Hunden Untersuchungen zur Bestimmung der Magensaftsekretion und der Speichelsekretion durchgeführt worden. Dabei waren die Hunde mit Pilocarpin^R vorbehandelt und mit Nembutal^R narkotisiert worden.

2.1.3. Tötung und Sektion

Alle Tiere wurden mit weiteren 20 ml Nembutal^R i. v. getötet und sofort seziiert. Technische Durchführung der Gehirnentnahme siehe unter 2.2.3.

2.2. Hunde für die in - vivo - Versuche

2.2.1. Herkunft und Art der Hunde

Es standen 8 reinrassige Beagles aus der Zucht des

Institutes für angewandte Physiologie der Universität, Marburg, zur Verfügung. Alle Tiere waren männlich, 11 bis 13 Monate alt und 12 bis 14,5 kg schwer.

2.2.2. Vorbehandlung der Tiere

Vor Beginn der Versuche, die die Unterbringung in einem anderen Tierstall notwendig machten, wurden alle Tiere gegen Staupe geimpft. Ernährt wurden die Tiere mit dem üblichen Standard - Trockenfutter. Zu trinken bekamen sie Wasser.

Für die Versuche wurden sie nach folgendem Plan vorbehandelt:

- a. Progesteron: 1 Tier erhielt täglich 20 mg Progesteron, gelöst in 1,0 ml Rhizinusöl, über 10 Tage lang.
1 Tier erhielt täglich 30 mg Progesteron, gelöst in 1,5 ml Rhizinusöl, über 10 Tage lang.
- b. Dehydroepiandrosteron: 1 Tier erhielt täglich 20 mg DHEA, gelöst in 1,0 ml aqua bidest, über 10 Tage lang.
1 Tier erhielt täglich 30 mg DHEA, gelöst in 1,5 ml aqua bidest, über 15 Tage lang.
- c. Testosteron: 1 Tier erhielt täglich 30 mg Testosteron, gelöst in 1,5 ml Rhizinusöl, über 10 Tage lang.

- d. Dienöstrol-
diacetat: 1 Tier erhielt täglich 30 mg Dienös-
troldiacetat, gelöst in 1,5 ml Rhi-
zinusöl, über 10 Tage lang.
- e. Kontrolle I: 1 Tier erhielt täglich 1,0 ml Rhizi-
nusöl über 10 Tage lang.
- f. Kontrolle II: 1 Tier erhielt täglich 1,0 ml aqua
bidest über 15 Tage lang.

Alle Substanzen (a - f) wurden intramuskulär in die Hinterläufe der Tiere injiziert. Es wurden sogenannte Einmal-Spritzen (2 ml) und Einmal-Kanülen (Größe 2) verwendet. Aus technischen Gründen mußten die Substanzen b und f 15 Tage lang gegeben werden. Eine Dosis von 20 mg Hormon reicht aus, um einen stark erhöhten Hormonspiegel zu erhalten (UHLARIK, 1973).

2.2.3. Tötung und Sektion der Tiere

Nach H. LANGECKER erreicht der Hormonspiegel 90 Minuten nach Injektion den Höhepunkt. Deshalb wurden die Beagles 90 Minuten nach der letzten Injektion getötet. Dazu wurden 20 ml Nembutal^R i. v. injiziert. Sofort nach dem Tode wurde seziert. Wie bereits bei den Schäferhunden wurde das Gehirn folgendermaßen entnommen: Zunächst wurden die Kopfhaut und die großen Kaumuskeln entfernt, und daraufhin die Schädelkalotte kreisförmig in der horizontalen Ebene aufgesägt. Die Schädelkalotte wurde abge-

nommen, und vom nun freiliegenden Gehirn wurde die Dura mater abpräpariert. Nun wurde das Gehirn vom Frontalteil her angehoben, und nach Durchtrennung der Nervi optici, des Hypophysenstieles, sowie der Grenze zwischen Rückenmark und Medulla oblongata war das Gesamtgehirn leicht zu entnehmen. Das Gehirn wurde in seine beiden Hemisphären zerlegt. Eine Hemisphäre wurde sofort verarbeitet, während die andere zunächst bei $- 30^{\circ}$ C eingefroren wurde.

Aus jeder Hemisphäre wurden 5 Gehirnregionen herauspräpariert (Medulla oblongata, Stammhirn als Ganzes, Kleinhirn, Großhirn graue Substanz, Großhirn weiße Substanz). Mit diesen Regionen wurden dann die Versuche durchgeführt.

2.3. Durchführung der Versuche

2.3.1. Benötigte Substanzen und Reagentien

- | | |
|--------------------|--|
| a. Gehirnsubstanz: | Medulla oblongata
Stammhirn als Ganzes
Kleinhirn
Großhirn graue Substanz
Großhirn weiße Substanz |
| b. Hormone: | Progesteron
Dehydroepiandrosteron
Testosteron
Dienöstroldiacetat |
| c. Lösungsmittel: | Rhizinusöl
Aqua bidest |

d. Lösungen: 0,25 mol Succhroselösung
 Natrium - Phosphatpuffer (pH = 7,8)
 Tyramin gelöst in aqua dest.
 (Konzentration: 6 u mol/e)
 Semicarbacidhydrochlorid (eingestellt auf pH 7,8; Konzentration: 25 u mol/e)
 H Cl O₄ (0,6 n)

2.3.2. MAO - Aktivitäts-Bestimmung

Die Bestimmung der MAO - Aktivität der verschiedenen Hirnregionen erfolgte nach der Methode, die POPOV und Mitarbeiter 1971 beschrieben haben. Dabei wird der durch die oxydative Desaminierung des Aminsubstrates gebildete Aldehyd an Semicarbacid gebunden. Die Konzentration des entstehenden stabilen Aldehydsemicarbazonkomplexes kann mit Hilfe eines Photometers im UV-Bereich gemessen werden. SCHRODER (1973) bestätigte diese relativ genaue und einfache Methode.

Die Präparation des Gehirnes wurde bereits beschrieben (siehe 2.2.3.). Das Gehirn eines Tieres wurde innerhalb von 3 Tagen vollständig verarbeitet. Am 1. Tag wurden die Regionen der frischen Hemisphäre homogenisiert und der 1. Versuch durchgeführt. Der Rest des Homogenates wurde eingefroren. Am 2. Tag wurden die Regionen der zunächst eingefrorenen Hemisphäre homogenisiert und der 2. Versuch durchgeführt. Der Rest dieses Homogenates wurde ebenfalls eingefroren. Ebenfalls am 2. Tag wurde mit dem tiefgefrorenen Homogenat des 1. Tages der 3. Versuch durchgeführt. Am 3. Tag schließlich wurde das am 2. Tag eingefrorene Homogenat der 2. Hemisphäre im 4. Versuch verarbeitet. Über eventu-

elle Unterschiede in der Aktivität der MAO, die sich durch das Einfrieren und die 3 Tag dauernde Lagerung ergeben könnten siehe Kapitel 3.2.1.

2.3.3. In-vitro-Versuche

Die präparierten Hirnregionen wurden mit einem Glashomogenisator mit Teflonstempel nach POTTER - ELVEJHEM homogenisiert, nachdem vorher zu 1 Teil Hirngewebe 3 Teile einer 0,25 mol Rohrzuckerlösung gegeben worden waren. Zu je 2 ml dieser Homogenate wurden nun jeweils 10 mg der ausgewählten Hormone Progesteron, Dehydroepiandrosteron oder Dienöstroldiacetat zugesetzt. Testosteron konnte im in - vitro Versuch nicht verwendet werden, da es eine zu starke Eigenabsorption im UV - Bereich zeigte. Da die Hormone in kristalliner Form vorlagen, wurde, um eine optimale Löslichkeit der Hormone zu erreichen, mit dem Glashomogenisator nochmals 5 Minuten homogenisiert. Den als Vergleich dienenden Gehirnproben wurde natürlich kein Hormon zugesetzt. Die Proben wurden dann 1 Stunde bei 37° C vorinkubiert. KUHS (1973) zeigte nämlich, daß durch eine Vorinkubation von 1 Stunde bei 37° C die maximale MAO - Aktivität erreicht wird. Der weitere Versuchsgang entspricht dem der in - vivo - Versuche und ist dort beschrieben (2.3.4.).

2.3.4. In-vivo-Versuche

Das Gehirn der Beagles wurde ebenfalls in die bekannten 5 Regionen zerlegt und zu 1 Teil Hirngewebe 3 Teile der 0,25 mol Rohrzuckerlösung gegeben und homogenisiert. Der weitere Versuchsgang ist in - vivo und in - vitro identisch und soll nun beschrieben werden:

Für die Untersuchung jeder Region wurden 7 Reagentgläser beschickt mit je 0,2 ml Homogenat und 2,8 ml Lösungsgemisch. Diese 2,8 ml Lösungsgemisch bestanden aus 1,5 ml Natrium - Phosphatpuffer (pH = 7,8), 0,3 ml aqua bidest, 0,5 ml Tyraminsubstrat (Konzentration: $6 \mu \text{mol/l}$), sowie 0,5 ml Semicarbazidhydrochlorid (eingestellt auf pH 7,8; Konz.: $25 \mu \text{mol/l}$). Dieses Lösungsgemisch wurde mit einer auf 2,8 ml eingestellten automatischen Pipette hinzugegeben. Jeweils das erste der 7 Reagentgläser diente als Leerwert. Deshalb wurde die Reaktion in diesen Proben sofort durch Zugabe von 1,0 ml einer 0,6 n HClO_4 gestoppt. Jetzt wurden alle Proben 20 min. inkubiert (Wasserbad bei 37°C). Dann wird auch die Reaktion in den übrigen Reagentglasproben durch Zugabe von 1,0 ml HClO_4 gestoppt. Alle Proben wurden jetzt 10 min. bei 2000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde in Quarzküvetten gefüllt und die Extinktion des Aldehydsemicarbazonkomplexes wurde gegenüber dem jeweiligen Leerwert im UV - Bereich bei 235 nm gemessen. (Photometer: PMQ II, Firma C. Zeiss, Oberkochen).

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der in-vitro-Versuche

3.1.1. Allgemeines zu Tabellen und graphischen Darstellungen

Bei unseren Versuchen wurden jeweils 6 Reaktionen gegen einen Leerwert gemessen. Von diesen 6 Werten wurde der Mittelwert gebildet. Die Mittelwerte werden im Anhang tabellarisch aufgeführt. Die Schwankungsbreite der Einzelwerte läßt sich an den Standardabweichungen, die in die graphischen Darstellungen mit aufgenommen sind, gut ablesen. Sie war nie sehr groß, was für eine relativ genaue Arbeitsmethode spricht. Groß waren aber die interindividuellen Aktivitätsunterschiede, wenn man die Ergebnisse bei den acht verschiedenen Schäferhunden vergleicht. Ich möchte die Ergebnisse nicht vorwegnehmen, sondern nur begründen, warum für jeden einzelnen Hund im folgenden eine eigene graphische Darstellung angefertigt werden mußte. Eine zusammenfassende Darstellung der Mittelwerte aller acht Hunde, wie das zum Beispiel bei den in-vivo-Versuchen möglich war, war hier wegen der zu großen Unterschiede zwischen den einzelnen Hunden nicht sinnvoll.

3.1.2. Versuche mit Gesamthirnhomogenat

Untersucht wurden die Gehirne von 8 verschiedenen Tieren. Das Gesamthirnhomogenat wurde untersucht:

- a. ohne Hormonzusatz
- b. unter Zusatz von Progesteron
- c. unter Zusatz von Dienöstroldiacetat
- d. unter Zusatz von Dehydroepiandrosteron

Hund A:

Alter: 2 Jahre; Gewicht: 16 kg; männlich.

Das Tier war mit Nembutal narkotisiert und wurde mit einer Überdosis Nembutal getötet. Die Aktivität der MAO ist in Abb. 1 graphisch dargestellt.

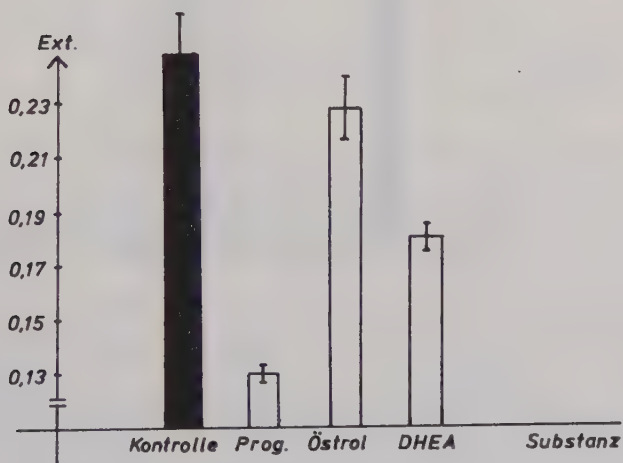


Abb. 1: Wirkung 3 verschiedener Hormone auf die MAO - Aktivität im Gesamthirnhomogenat des Hundes A im Vergleich zur Kontrolle (kein Hormonzusatz)

Hund B:

Alter: 3 Jahre; Gewicht: 25 kg; weiblich.

Das Tier war vorbehandelt mit 520 γ /kg Pilocarpin und 750 γ /kg Dimethylhistamin. Getötet wurde es ebenfalls mit Nembutal. Die Aktivität der MAO in diesem Gehirn wird in Abb. 2 dargestellt.

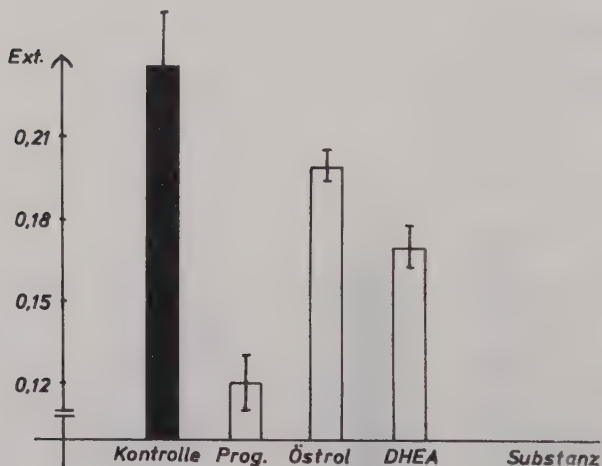


Abb. 2: Wirkung 3 verschiedener Hormone auf die MAO - Aktivität im Gesamthirnhomogenat des Hundes B im Vergleich zur Kontrolle (kein Hormonzusatz)

Hund C:

Alter: 2 Jahre; Gewicht: 17 kg; männlich.

Das Tier war mit Nembutal narkotisiert und wurde mit einer Überdosis Nembutal getötet. Die MAO - Aktivität in diesem Gehirn wird in Abb. 3 dargestellt.

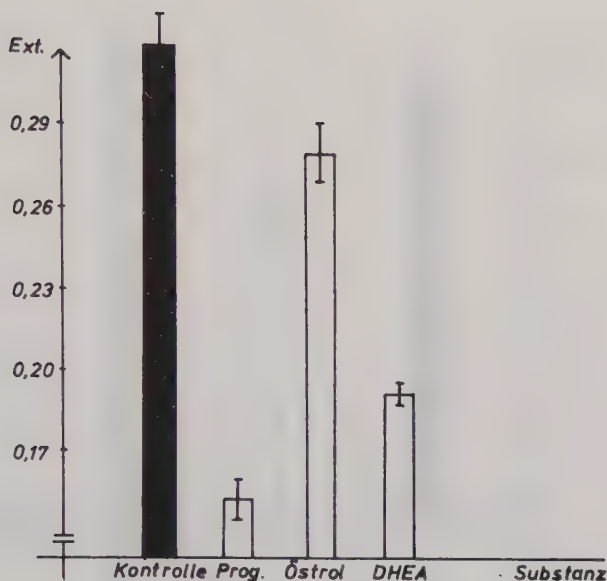


Abb. 3: Wirkung 3 verschiedener Hormone auf die MAO - Aktivität im Gesamthirnhomogenat des Hundes C im Vergleich zur Kontrolle (kein Hormonzusatz)

Hund D:

Alter: 3 Jahre; Gewicht: 15,5 kg; männlich.
 Das Tier war mit Nembutal narkotisiert. Es kam während der Narkose zu starkem Durchfall und Erbrechen. Getötet wurde das Tier mit einer Überdosis Nembutal. Die MAO - Aktivität in diesem Gehirn ist in Abb. 4 dargestellt.

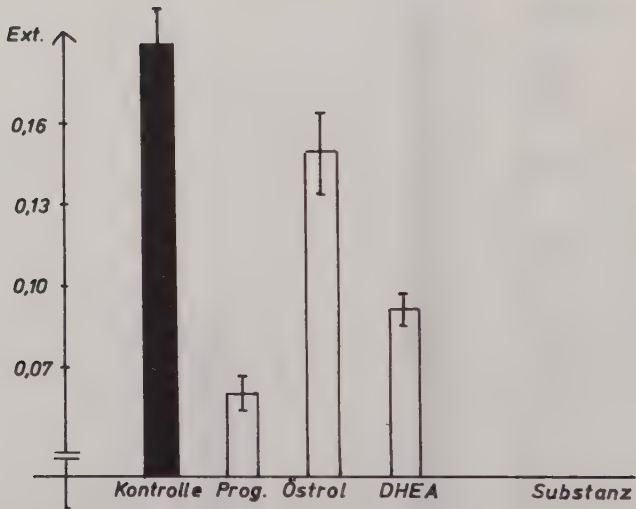


Abb. 4: Wirkung 3 verschiedener Hormone auf die MAO - Aktivität im Gesamthirnhomogenat des Hundes D im Vergleich zur Kontrolle (kein Hormonzusatz)

Hund E:

Alter: 2 Jahre; Gewicht: 25 kg; männlich.

Das Tier war vorbehandelt mit 480 γ /kg Pilocarpin, 161 γ /kg Monomethylhistamin und Nembutal. Getötet wurde es mit einer Überdosis Nembutal. Das Tier war stark ausgeblutet. Die MAO - Aktivität in diesem Gehirn wird in Abb. 5 dargestellt.

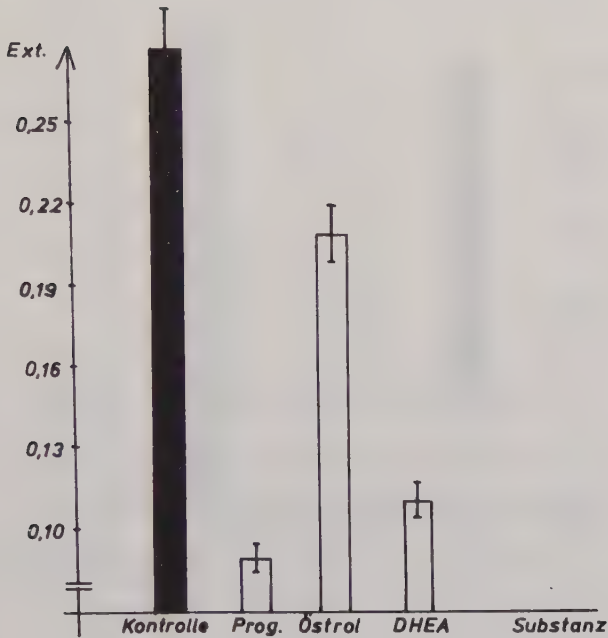


Abb. 5: Wirkung 3 verschiedener Hormone auf die MAO -
Aktivität des Gesamthirnhomogenates des Hundes
E im Vergleich zur Kontrolle (ohne Hormonzusatz)

Hund F:

Alter: 3 Jahre; Gewicht: 15,5 kg; männlich.

Das Tier war mit Nembutal narkotisiert und wurde mit
über Überdosis Nembutal getötet. Die MAO - Aktivität
in diesem Gehirn wird in Abb. 6 dargestellt.

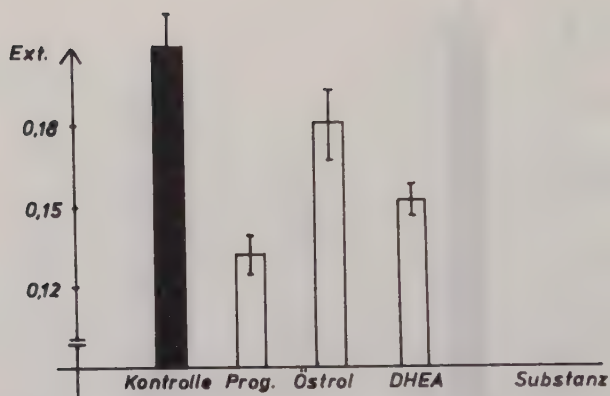


Abb. 6: Wirkung 3 verschiedener Hormone auf die MAO - Aktivität im Gesamthirnhomogenat des Hundes F im Vergleich zur Kontrolle (kein Hormonzusatz)

Hund G:

Alter: 3 Jahre; Gewicht: 23 kg; weiblich

Das Tier war mit Pilocarpin und Methylhistamin vorbehandelt und wurde mit einer Überdosis Nembutal getötet. Die MAO - Aktivität dieses Gehirnes ist in Abb. 7 dargestellt.

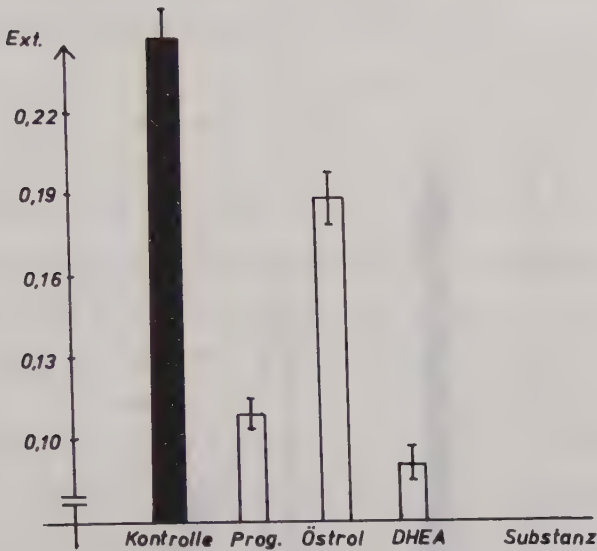


Abb. 7: Wirkung 3 verschiedener Hormone auf die MAO - Aktivität im Gesamthirnhomogenat des Hundes G im Vergleich zur Kontrolle (kein Hormonzusatz)

Hund H:

Alter: 2 Jahre; Gewicht: 19 kg; weiblich.

Das Tier war mit Pilocarpin vorbehandelt, hatte Methylhistamin erhalten und war mit Nembutal narkotisiert. Getötet wurde es durch eine Überdosis Nembutal. Die MAO - Aktivität dieses Gehirnes ist in Abb. 8 dargestellt.

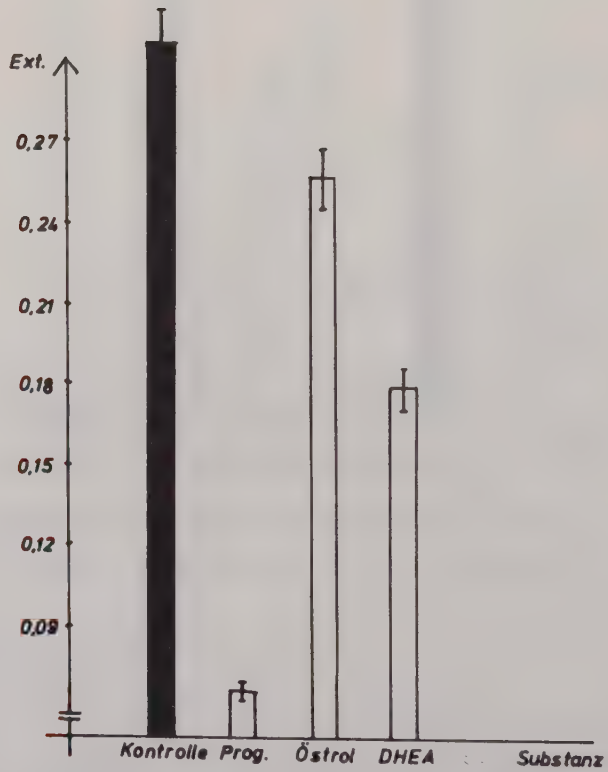


Abb. 8: Wirkung 3 verschiedener Hormone auf die MAO - Aktivität im Gesamthirnhomogenat des Hundes II im Vergleich zur Kontrolle (ohne Hormonzusatz)

3.1.3. Zusammenfassung der Ergebnisse bei in-vitro-Versuchen mit Gesamthirnhomogenat

Auffallend groß sind, wie schon erwähnt, die Unterschiede der sich entsprechenden Werte, wenn man die acht Hunde untereinander vergleicht. Diese Unterschiede können dadurch erklärt werden, daß es sich bei unseren "Schäferhunden" um "Promenadenmischungen" handelte, die außerdem noch verschiedenen Alters, verschiedenen Geschlechtes, und verschiedenen Gewichtes waren. Insbesondere aber waren sie alle sehr unterschiedlich vorbehandelt. Alle diese Faktoren üben auf die MAO-Aktivität einen Einfluß aus. Trotzdem kann man bei jedem Hund eines feststellen: Die MAO-Aktivität wird durch den Zusatz der Sexualhormone immer gehemmt. Auch ist bei jedem Tier die Hemmung durch Progesteron am stärksten. Sie geht fast bis zur Inaktivierung. Dehydroepiandrosteron (DHEA) hemmt ebenfalls sehr stark, während die Hemmung durch Dienöstroldiacetat zwar bei jedem Tier festzustellen ist, aber nur ein recht geringes Ausmaß erreicht.

3.1.4. Versuche mit verschiedenen Hirnregionen

In Kapitel 3.1.2. wurden aus dem Gesamthirnhomogenat eines Hundes 4 verschiedene Proben hergestellt. 3 Proben mit Zusatz von Sexualhormonen und 1 Probe ohne Hormonzusatz als Kontrolle. Die Homogenatmenge, die aus einem Gesamthirn gewonnen wurde, reichte also aus, um so viele Proben herzustellen.

Bei der Aufteilung des Gehirnes in verschiedene Regionen konnte nun an jedem Gehirn nur ein einziges Sexualhormon auf seine Wirkung hin untersucht werden. Die Homogenatmenge einer Region reichte nämlich für Versuche mit 4 verschiedenen Hormonen nicht aus. Es wurden die bereits bekannten 5 Regionen untersucht. (Medulla oblongata, Stammhirn als Ganzes, Kleinhirn, Großhirn graue Substanz, Großhirn weiße Substanz). Die Regionen der einen Hemisphäre dienten ohne Hormonzusatz als Kontrolle gegenüber den Regionen der zweiten Hemisphäre des gleichen Tieres, denen in-vitro Hormone zugesetzt wurden. Die Hormone zeigten - in graphischer Darstellung der Mittelwerte - folgende Beeinflussung der MAO - Aktivität:

a. Progesteronzusatz

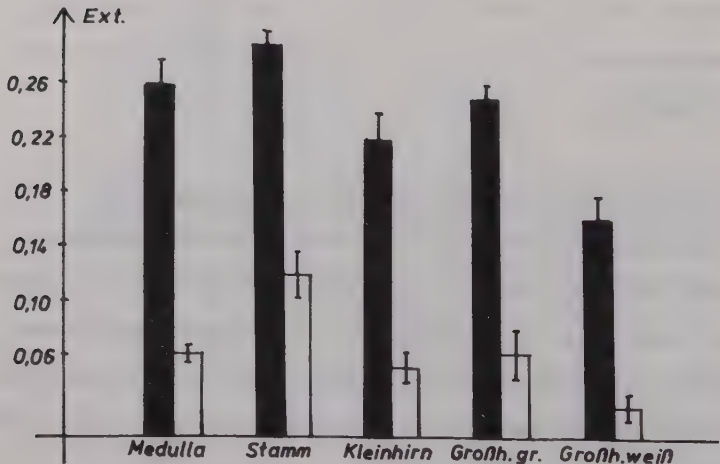


Abb. 9: Wirkung von Progesteron auf 5 Regionen eines
Hundegehirnes im Vergleich zu den Kontrollen
schwarze Säulen: Kontrollen (ohne Hormonzusatz)
weiße Säulen Hormonzusatz: 10 mg Progesteron
auf 2 ml Homogenat

b. Dienöstroldiacetatzusatz

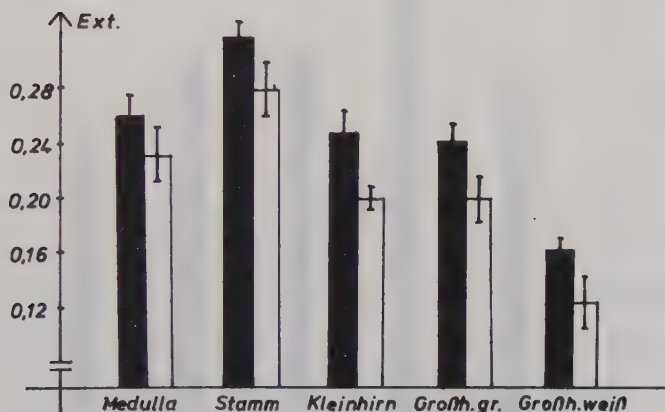


Abb. 10: Wirkung von Dienöstroldiacetat auf 5 Regionen
eines Hundegehirnes im Vergleich zu den Kon-
trollen
schwarze Säulen: Kontrolle (ohne Hormonzusatz)
weiße Säulen: Hormonzusatz 10 mg Dienöstrol-
diacetat auf 2 ml Homogenat

c. Zusatz von Dehydroepiandrosteron

(Die Einzelwerte sind tabellarisch im Anhang aufgeführt)

Die Wirkung von Dehydroepiandrosteron auf verschiedene Regionen eines Hundehirnes ist in Abb. 11 dargestellt.

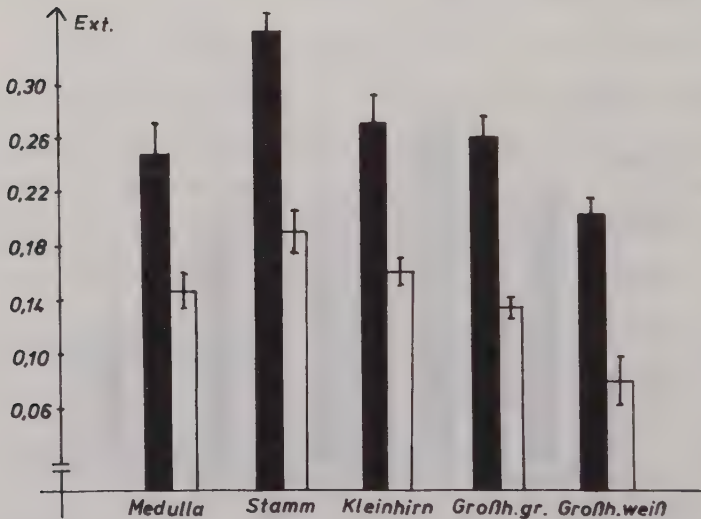


Abb. 11: Wirkung von Dehydroepiandrosteron auf 5 Regionen eines Hundehirnes im Vergleich zu den Kontrollen

schwarze Säulen: Kontrolle (ohne Hormonzusatz)

weiße Säulen: Hormonzusatz 10 mg Dehydroepiandrosteron auf 2 ml Homogenat

3.1.5. Zusammenfassung der Ergebnisse bei in-vitro-Versuchen mit verschiedenen Hirnregionen

Die Ergebnisse zeigen, daß die MAO - Aktivität im Bereich des Hirnstammes immer am größten ist, während sie im Bereich der weißen Substanz des Großhirns sehr gering ist. Auch in den anderen Regionen wird die Aktivität der MAO durch Zugabe von Sexualhormonen gehemmt. Dabei ist die Stärke der Hemmung relativ zur bereits vorhandenen Aktivität. Das heißt, in den Regionen, in denen die MAO - Aktivität von vornherein höher ist, bleibt auch nach Hemmung durch unsere Sexualhormone die größere MAO - Aktivität erhalten.

Die Ergebnisse der in-vitro-Versuche zeigen also eindeutig eine starke Hemmung der MAO - Aktivität durch Sexualhormone sowohl bei Zusatz der Hormone zum Gesamthirnhomogenat, als auch bei Zusatz zu verschiedenen Regionen. Wir sehen diese Hemmung bei allen untersuchten Hundehirnen. Progesteron hemmt am stärksten. Dienöstroldiacetat hemmt nur relativ gering, während Dehydroepiandrosteron ebenfalls eine stark hemmende Wirkung hat.

3.2. Ergebnisse der in-vivo-Versuche

3.2.1. Allgemeines zu Tabellen und graphischen Darstellungen

Für jeden Einzelversuch wurden wieder 6 Proben gegen 1 Leerwert gemessen. Da jeder Versuch innerhalb von 3 Tagen

noch dreimal wiederholt wurde, ergeben sich also für jeden Einzelversuch $4 \times 6 = 24$ Einzelwerte. An den verschiedenen Versuchstagen unterschieden sich die Einzelwerte kaum. Die MAO - Aktivität blieb also im tiefgefrorenen Zustand zumindestens 3 Tage lang erhalten. Auch SCHNEIDER (1973) stellte fest, daß die MAO - Aktivität sogar in einem Zeitraum von 6 Wochen kaum abnimmt, wenn das Gehirn eingefroren ist. Man kann also ohne Bedenken alle 24 Einzelwerte zur Beurteilung verwenden. Aus diesen 24 Einzelwerten wurde der Mittelwert gebildet, der in den graphischen Darstellungen mit den Standardabweichungen aus den jeweiligen 24 Einzelwerten versehen ist. Auf die Auf-
führung aller Einzelwerte wurde im folgenden verzichtet. Sie sind im Anhang dargestellt. In den folgenden kurzen Tabellen sind nur die Mittelwerte aufgeführt.

3.2.2. Ergebnisse Kontrolltier I (Rhizinusöl)

Es handelte sich um einen Beagle, Geschlecht männlich, der 16 kg wog und dem täglich, über einen Zeitraum von 10 Tagen 1 ml Rhizinusöl ohne Hormonzusatz injiziert wurde.

Der in den Tabellen angegebene Mittelwert ist aus den Mittelwerten der einzelnen Versuche errechnet. Auf diesen Mittelwerten beruht auch die graphische Darstellung in Abb. 12.

Tab. 1: Mittelwerte der Versuche zu 3.2.2.

(Abkürzungen: Med.: Medulla oblongata;
Stamm: Hirnstamm als Ganzes; Klh.: Kleinhirn;
Gr. gr.: Großhirn graue Substanz;
Gr. w.: Großhirn weiße Substanz)

	Med.	Stamm	Klh.	Gr. gr.	Gr. w.
1. Vers.	0,29	0,37	0,29	0,31	0,25
2. Vers.	0,28	0,33	0,26	0,27	0,25
3. Vers.	0,32	0,38	0,32	0,33	0,28
4. Vers.	0,29	0,39	0,28	0,35	0,23
Mittelw.	0,30	0,37	0,29	0,31	0,25

3.2.3. Ergebnisse Kontrolltier II (aqua dest.)

Es handelte sich um einen Beagle, Geschlecht männlich, der 14 kg wog. Ihm wurden täglich, über einen Zeitraum von 15 Tagen 1 ml aqua dest. injiziert.

Erläuterungen über die Abkürzungen und das Zustandekommen der Mittelwerte siehe Kapitel 3.2.2.

Tab. 2: Mittelwerte der Versuche zu 3.2.3.

	Med.	Stamm	Klh.	Gr. gr.	Gr. w
1. Vers.	0,31	0,38	0,30	0,32	0,24
2. Vers.	0,30	0,40	0,33	0,35	0,27
3. Vers.	0,30	0,35	0,29	0,34	0,25
4. Vers.	0,32	0,37	0,31	0,35	0,24
Mittelw.	0,31	0,38	0,31	0,34	0,25

Für beide Kontrolltiere zusammen ergeben sich folgende Mittelwerte:

Med.	Stamm	Klh.	Gr. gr.	Gr. w.
0,30	0,38	0,30	0,34	0,25

Die Mittelwerte von Kontrolltier I, die Mittelwerte von Kontrolltier II und die Mittelwerte aus beiden Kontrolltieren zusammen sind in Abb. 12 dargestellt.

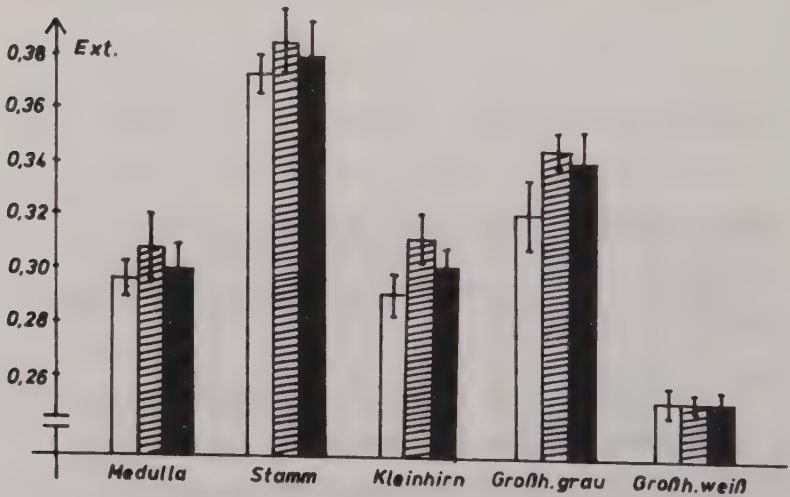


Abb. 12: Darstellung der Mittelwerte der MAO - Aktivität bei: Rhizinusölinjektion und Injektion von aqua dest. Dazu der Mittelwert beider Tiere.

weiße Säulen: Kontrolltier Öl, schraffiert: Kontr. A. dest. schwarz: Mittelwert aller Einzelwerte der beid. Kontrollen

3.2.4. Ergebnisse des Versuches mit 20 mg Progesteron

Beagle männlich, 11,5 kg, täglich 10 Tage 20 mg Progesteron (1,7 mg/kg Körpergew.).

Erläuterungen über die Abkürzungen und das Zustandekommen der Mittelwerte siehe Kapitel 3.2.2.

Tab. 3: Mittelwerte der Versuche zu 3.2.4.

	Med.	Stamm	Klh.	Gr. gr.	Gr. w.
1. Vers.	0,24	0,32	0,28	0,29	0,20
2. Vers.	0,24	0,34	0,28	0,31	0,22
3. Vers.	0,27	0,34	0,29	0,32	0,23
Mittelw.	0,25	0,33	0,28	0,31	0,22

Die MAO - Aktivität bei diesem mit Progesteron vorbehandelten Tier im Vergleich zum Kontrolltier siehe Abb. 13.

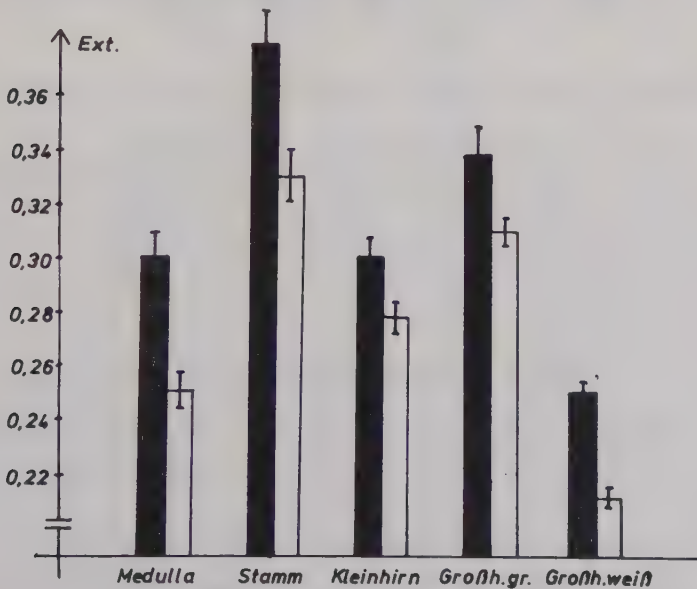


Abb. 13: MAO - Aktivität bei einem mit 20 mg Progesteron

vorbehandelten Tier im Vergleich zum Kontroll-
tier (keine Hormonvorbehandlung)

schwarz: Kontrolle

weiß: mit 20 mg Prog. tägl. 10 Tage
vorbehandelt

3.2.5. Ergebnisse des Versuchs mit 30 mg Progesteron

Beagle; männlich; 11,5 kg; 10 Tage täglich 30 mg Pro-
gesteron (2,1 mg/kg Körpergew.).

Tab. 4: Mittelwerte der Versuche zu 3.2.5.

	Med.	Stamm	Klh.	Gr. gr.	Gr. w.
1. Vers.	0,23	0,25	0,19	0,24	0,18
2. Vers.	0,24	0,24	0,19	0,23	0,20
3. Vers.	0,24	0,27	0,22	0,27	0,18
4. Vers.	0,24	0,29	0,25	0,26	0,20
Mittelw.	0,24	0,26	0,21	0,25	0,19

Die MAO - Aktivität bei diesem mit 30 mg Progest. tägl.
vorbehandelten Tier ist in Abb. 14 im Vergleich zum
Kontrolltier (keine Hormongabe) dargestellt.

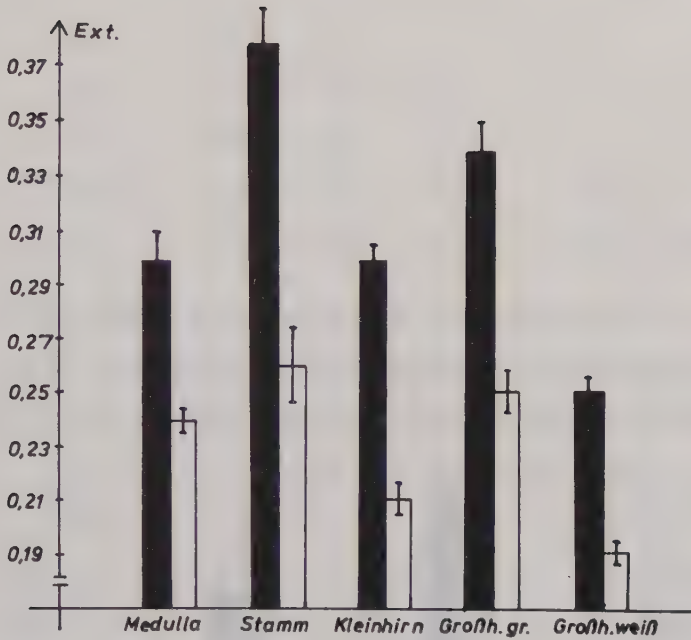


Abb. 14: MAO - Aktivität bei einem mit 30 mg Progesteron vorbehandelten Tier im Vergleich zum Mittelwert der beiden Kontrolltiere (kein Hormon)
schwarz: Kontrolle
weiß: mit 30 mg Progest. tägl. vorbehandelt

3.2.6. Ergebnisse des Versuchs mit 20 mg DHEA

Beagle; männlich; 14,5 kg; 15 Tage tägl. 20 mg DHEA
(1,3 mg/kg Körpergew.)

Tab. 5: Mittelwerte der Versuche zu 3.2.6.

	Med.	Stamm	Klh.	Gr. gr.	Gr. w.
1. Vers.	0,27	0,33	0,27	0,30	0,19
2. Vers.	0,27	0,32	0,25	0,30	0,23
3. Vers.	0,25	0,30	0,23	0,29	0,20
4. Vers.	0,24	0,31	0,24	0,30	0,20
Mittelw.	0,26	0,32	0,25	0,30	0,21

Die MAO - Aktivität bei diesem mit 20 mg Dehydroepian-
drosteron tägl. vorbehandelten Tier ist in Abb. 15 im
Vergleich z. Kontrolltier (keine Hormongabe) dargestellt.

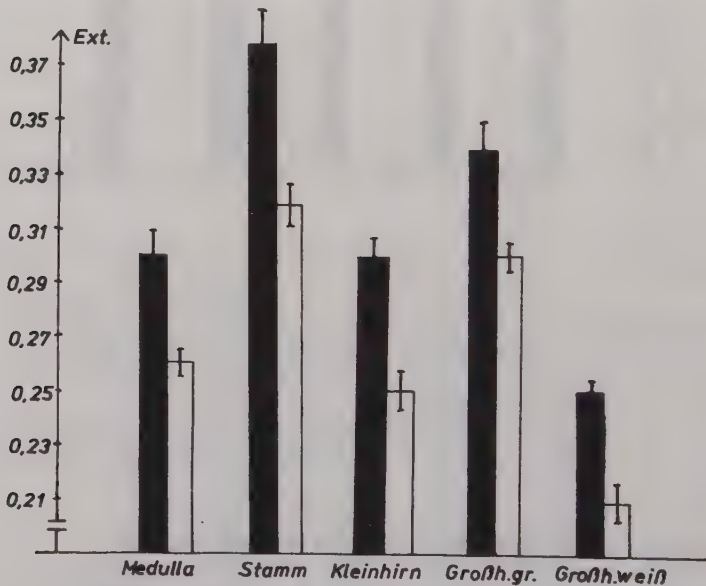


Abb. 15: MAO - Aktivität bei einem mit 20 mg DHEA vor-
behandelten Tier im Vergleich zum Mittelwert
der beiden Kontrolltiere (kein Hormon)
schwarz: Mittelwert der Kontrolltiere
weiß: mit 20 mg DHEA tägl. vorbehandelt

3.2.7. Ergebnisse des Versuchs mit 30 mg DHEA

Beagle; männlich; 11,5 kg; 10 Tage tägl. 30 mg DHEA
(2,1 mg/kg Körpergew.)

Tab. 6: Mittelwerte der Versuche zu 3.2.7.

	Med.	Stamm	Klh.	Gr. gr.	Gr. w.
1. Vers.	0,24	0,30	0,24	0,25	0,20
2. Vers.	0,25	0,32	0,25	0,28	0,22
3. Vers.	0,24	0,30	0,21	0,28	0,20
4. Vers.	0,24	0,29	0,22	0,27	0,22
Mittelw.	0,24	0,30	0,23	0,27	0,21

Die MAO - Aktivität bei diesem mit 30 mg Dehydroepian-
drosteron tägl. vorbehandelten Tier ist in Abb. 16 im
Vergl. zum Kontrolltier (kein Hormon) dargestellt.

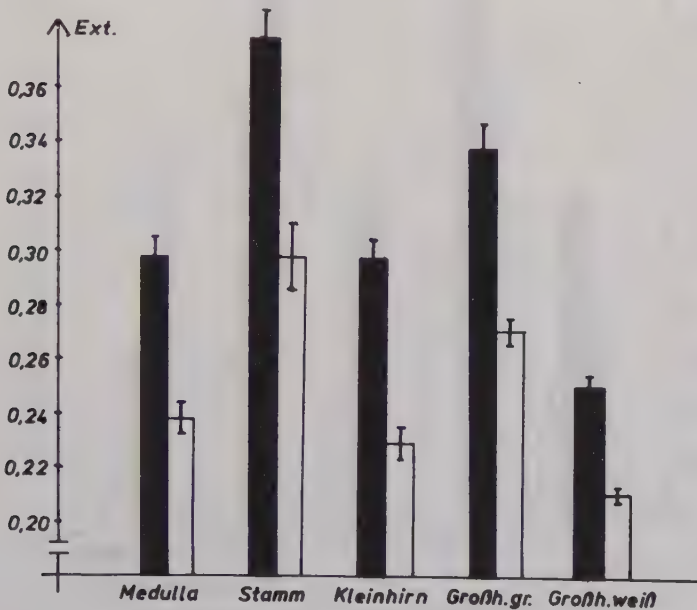


Abb. 16: MAO - Aktivität bei einem mit 30 mg DHEA vor-
behandelten Tier im Vergleich zum Mittelwert
der beiden Kontrolltiere (keine Hormongabe)
schwarz: Mittelwert der Kontrolltiere
weiß: mit 30 mg DHEA tägl. vorbehandelt

3.2.8. Ergebnisse d. Versuchs mit 30 mg Dienöstroldiacetat

Beagle; männlich; 13 kg; 10 Tage tägl. 30 mg Dienöstroldiacetat (2,3 mg/kg Körpergew.)

Tab. 7: Mittelwerte der Versuche zu 3.2.8.

	Med.	Stamm	Klh.	Gr. gr.	Gr. w.
1. Vers.	0,23	0,25	0,20	0,21	0,19
2. Vers.	0,20	0,30	0,24	0,26	0,21
3. Vers.	0,23	0,30	0,26	0,25	0,20
Mittelw.	0,22	0,28	0,23	0,24	0,20

Die MAO - Aktivität bei diesem mit 30 mg Dienöstroldiacetat tägl. vorbehandelten Tier ist in Abb. 17 im Vergleich zum Kontrolltier (kein Hormon) dargestellt.

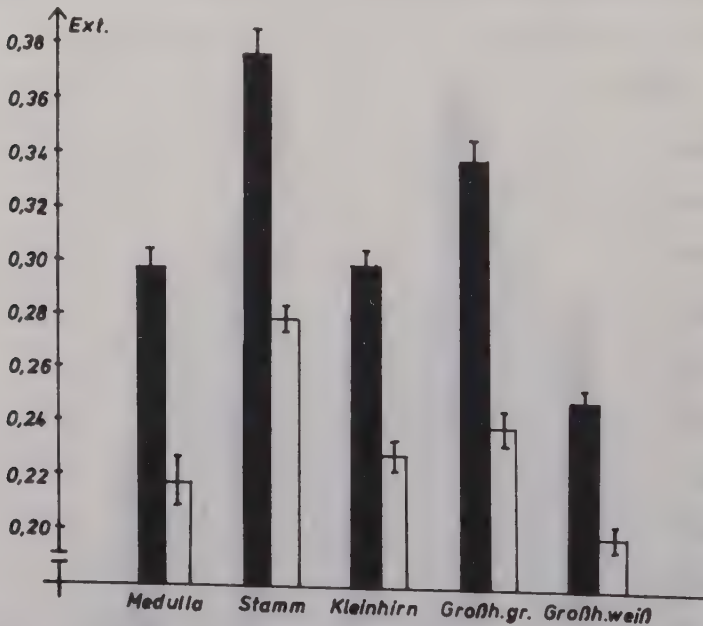


Abb. 17: MAO - Aktivität bei einem mit 30 mg Dienöstroldiacetat vorbehandelten Tier im Vergl. z. Mittelwert der beiden Kontrolltiere (kein Hormon)
schwarz: Mittelwert der Kontrolltiere
weiß: mit 30 mg Dienöst. tägl. vorbehandelt

3.2.9. Ergebnisse d. Versuchs mit 30 mg Testosteron

Beagle; männlich; 13,5 kg; 10 Tage tägl. 30 mg
Testosteron (2,2 mg/kg Körpergew.)

Tab. 8: Mittelwerte der Versuche zu 3.2.9.

	Med..	Stamm	Klh.	Gr. gr.	Gr. w.
1. Vers.	0,24	0,30	0,23	0,26	0,19
2. Vers.	0,25	0,32	0,26	0,28	0,21
3. Vers.	0,24	0,30	0,24	0,28	0,21
Mittelw.	0,24	0,31	0,24	0,27	0,20

Die MAO - Aktivität bei diesem mit 30 mg Testosteron
täglich vorbehandelten Tier ist in Abb. 18 im Vergleich
zum Kontrolltier dargestellt.

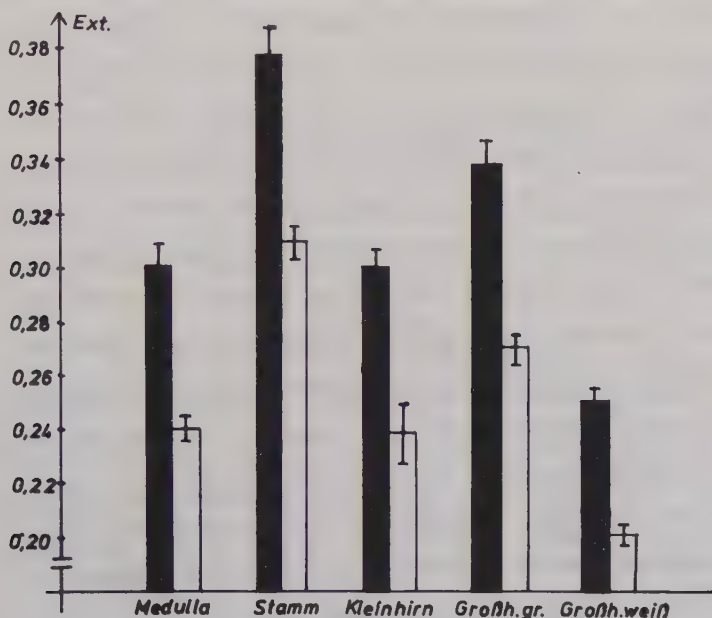


Abb. 18: MAO - Aktivität bei einem mit 30 mg Testos-
teron vorbehandelten Tier im Vergl. z. Mittel-
wert der beiden Kontrolltiere (kein Hormon)
schwarz: Mittelwert der Kontrolltiere
weiß: mit 30 mg Testosteron tägl. vorbehandelt

3.2.10. Zusammenfassung der Ergebnisse bei in-vivo- Versuchen

Die in - vivo - Versuche bestätigen die Ergebnisse, die sich schon in - vitro gezeigt hatten. Die größte Aktivität findet sich auch hier wieder bei unbehandelten Tieren im Hirnstamm, während sie in der weißen Substanz des Großhirns sehr gering ist. Graue Substanz des Großhirns, Medulla oblongata und Kleinhirn liegen mit ihrer Aktivität zwischen den beiden Extremen. Wiederum sind, wie schon bei den Vorversuchen, starke spezifische Unterschiede in der hemmenden Wirkung der verschiedenen Sexualhormone festzustellen (siehe dazu auch Abb. 19). Zunächst jedoch ist festzustellen, daß die Ergebnisse der beiden Kontrolltiere (Rhizinusöl und aqua dest.) fast identisch sind. Es erscheint also durchaus erlaubt, die Ergebnisse der beiden Kontrolltiere zu gemeinsamen Mittelwerten zusammenzuziehen und diese Mittelwerte mit den Ergebnissen der mit Hormonen vorbehandelten Tiere zu vergleichen. Ich möchte trotzdem darauf hinweisen, daß die Ergebnisse bei beiden Kontrolltieren zwar fast gleich waren, daß aber der Wert des mit aqua dest. behandelten Tieres regelmäßig ganz geringfügig über dem Wert des mit Rhizinusöl behandelten Tieres liegt (siehe dazu Abb. 12).

Insgesamt gesehen war die Hemmung durch Sexualhormone beim in - vivo - Versuch nicht so ausgeprägt wie bei den Vorversuchen, bei denen das Hormon in - vitro zugesetzt wurde. Trotzdem trat bei allen Versuchstieren

durch die Gabe von Sexualhormonen eine deutliche Hemmung auf. Wiederum hemmte Progesteron am stärksten, und zwar in der Dosis von 30 mg am Tag. Eine Dosis von 20 mg am Tag wirkte nur geringfügig weniger (siehe dazu auch Abb. 19). Auch Dehydroepiandrosteron hemmte ähnlich, wie es sich bereits bei den Vorversuchen gezeigt hatte. Ein auffallender Unterschied zeigte sich im Gegensatz dazu zwischen Vorversuchen und in - vivo-Versuchen bei der Wirkung von Dienöstroldiacetat. Während sich bei den Vorversuchen kaum eine hemmende Wirkung gezeigt hatte (siehe Abb. 10), hemmte es in vivo ganz beträchtlich (siehe Abb. 17). Testosteron, das ja in - vitro wegen seiner starken Eigenabsorption nicht auf seine Wirkung hin untersucht werden konnte, zeigte beim in - vivo Versuch ebenfalls eine, wenn auch geringere Hemmung der Monoaminoxidase - Aktivität.

In Abb. 19 (nächste Seite) sind noch einmal die Ergebnisse, die sich bei Gabe von verschiedenen Hormonen in Bezug auf die MAO - Aktivität finden lassen, graphisch nebeneinander dargestellt und mit dem Mittelwert der beiden Kontrolltiere verglichen.

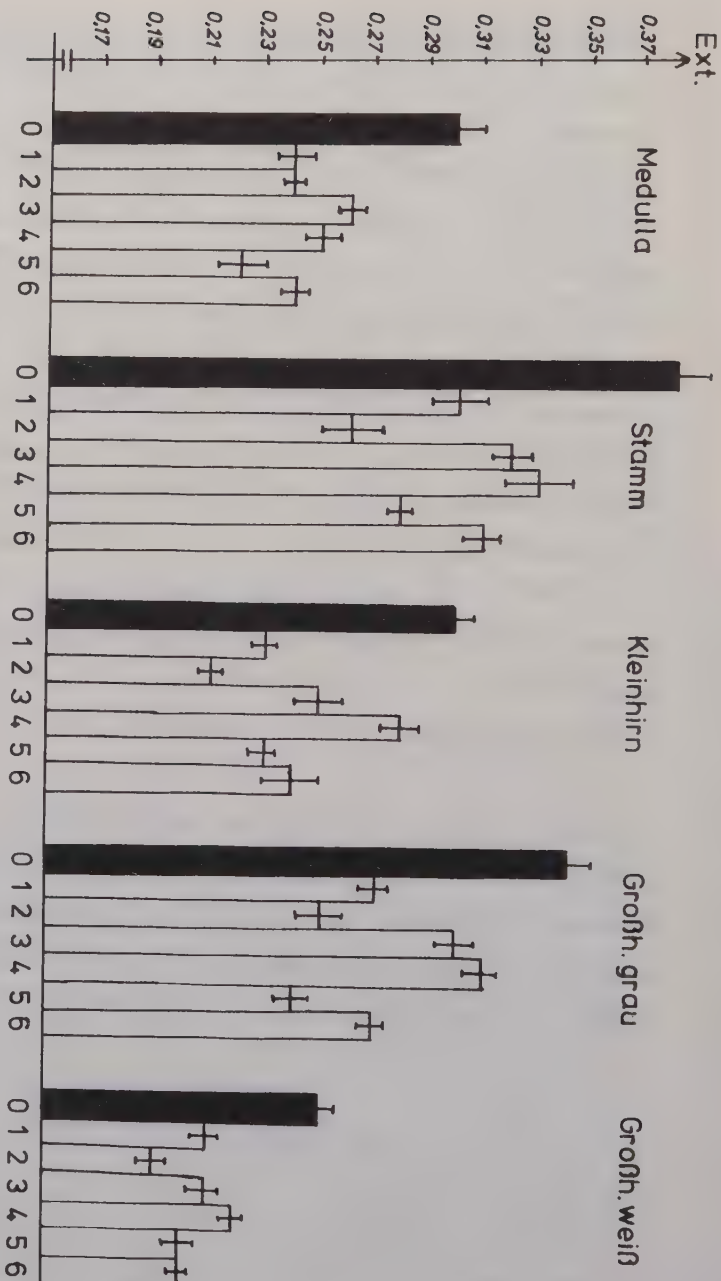


Abb. 19: MAO-Aktivität bei 6 Versuchstieren, die mit verschiedenen Hormonen vorbehandelt wurden im Vergleich zur Kontrolle (schwarz)

0 = Kontrolle 1 = DHEA 30 mg 2 = Progesteron 30 mg 3 = DHEA 20 mg
 4 = Progesteron 20 mg 5 = Östrogendiacetat 30 mg 6 = Testosteron 30 mg

4. Diskussion

4.1. Versuchsbedingungen und Methodik

Für unsere in - vitro - Vorversuche wurden uns Gehirne von Hunden zur Verfügung gestellt, die sich erheblich voneinander unterschieden. Sie waren verschiedenen vorbehandelt, stammten von nicht reinrassigen Hunden und waren verschieden alt. Deshalb kann es nicht verwundern, daß die Ergebnisse bei den einzelnen Versuchen stark differierten und zunächst nur mit Vorbehalt ausgewertet wurden.

So verging unterschiedlich viel Zeit, bis das Gehirn nach dem Exitus des Hundes entnommen werden konnte. In dieser Zeit waren die Gehirne nicht tiefgefroren gelagert, was die MAO - Aktivität stark herabsetzen kann (FISCHER 1974). Sobald das Hirnmaterial tiefgefroren ist, bleibt die MAO - Aktivität stabil, was auch ROBINSON 1971 zeigte, als er Hirnmaterial über 5 Monate aufbewahrt hatte.

Das Alter der untersuchten Tiere hatte ebenfalls großen Einfluß auf die MAO - Aktivität der Gehirnprouben. Auch PRANGE, JANICE, WHITE u. a. hatten 1966 festgestellt, daß die MAO - Aktivität bei Ratten im Laufe des Lebens Schwankungen unterliegt. ROBINSON berichtete 1971, daß die MAO - Aktivität mit dem Alter steigt.

Unterschiede in der MAO - Aktivität werden auch bei den verschiedenen Geschlechtern der gleichen Tierart gefunden. So haben LEMAY und BERLINGUET 1967 festgestellt, daß die Aktivität der MAO bei Ratten bei den weiblichen Tieren im Gehirn höher lag, als bei den männlichen. ROBINSON kam 1971 zu dem gleichen Ergebnis. Der Grund für diese Unterschiede scheint im verschiedenen Hormonhaushalt der beiden Geschlechter zu liegen. Auf den Einfluß von Hormonen wird ja im folgenden noch näher eingegangen werden.

Für unsere in - vivo - Versuche zogen wir die Konsequenzen aus diesen Tatsachen. Wir nahmen nur männliche, reinrassige Tiere, die aus demselben Wurf stammten. Außerdem wurde darauf geachtet, daß die Gehirnproben sofort nach dem Exitus der Hunde entnommen und tiefgefroren wurden.

Die Ergebnisse zeigen, daß die Aktivität der MAO nun bei allen in - vivo - Versuchen im selben Größenbereich lagen. Die störenden Faktoren schienen also weitgehend ausgeschaltet zu sein. Dafür fiel bei Betrachtung der Ergebnisse auf, daß die Beeinflussung durch Sexualhormone in - vitro stärker war, als in - vivo. Dies kann daran liegen, daß einmal das Hormon nicht vollständig resorbiert wurde, und daß andererseits der Hundekörper auf das erhöhte Hormonangebot mit einem beschleunigten Abbau antwortete. Ein Einfluß der Blut-Hirn-Schranke ist unwahrscheinlich, da sie für das Hormon durchgängig ist. (Uhlarik 1973)

4.2. Topographische Unterschiede

Die Aktivität der MAO weist nun, sowohl in - vitro als auch in - vivo in den einzelnen Hirnregionen recht große Unterschiede auf. Im großen und ganzen stimmen diese Unterschiede mit den Ergebnissen von VOGEL überein, der bereits 1968 über Enzymaktivitäten in verschiedenen Tiergehirnen Untersuchungen anstellte. TILTON und DAWSON zeigten 1968 an Schweinegehirnen, daß die Aktivität im Thalamus und Hypothalamus (also im Bereich des Hirnstammes) am größten, in Cerebellum, Medulla und Pons geringer ist. Unsere Untersuchungen am Hundegehirn stimmen damit ebenso überein, wie etwa die Versuche von KUHS 1973 am Schweinegehirn. Auch WEISSBACH und UDENFRIEND (1960) und 1960 WEINER hatten beschrieben, daß beim Hund die Aktivität der MAO in den einzelnen Regionen unterschiedlich ist. Auch dabei zeigte sich ein Anstieg der Aktivität vom Mark über Medulla und Pons bis zum Thalamus.

4.3. Beeinflussung der MAO - Aktivität durch Sexualhormone

Wie schon einleitend berichtet, hatten ZOLOVICK, PEARSE, BOEHLKE und ELEFTERIOU 1966 festgestellt, daß die MAO-Aktivität im Rattengehirn während des Ostruszyklus schwankt. LEMAY und BERLINGUET führten 1971 Versuche an kastrierten Ratten durch und stellten fest, daß die

MAO - Aktivität in Herz und Nebennieren gegenüber nicht kastrierten Ratten erheblich eingeschränkt war. Bei genauer Auswertung der Literatur fällt auf, daß ZOLOVICK, PEARSE, BOEHLKE und ELEFTERIOU (1966) von einer Überaktivität der MAO bei Östrogeneinfluß sprechen, während KLAIBER, KOBAYASHI et al. (1972) eine Hemmung der Aktivität im Gehirn feststellen konnten. Auch unsere Versuche zeigten bei Östrogeneinfluß keine einheitlichen Werte. So stellten wir beim in - vitro - Versuch fest, daß Dienöstroldiacetat die MAO - Aktivität kaum beeinflusst, während sich in - vivo eine deutlichere Hemmung zeigte. Mit ein Grund mag darin zu sehen sein, daß in - vivo die Metabolisierung der Hormone die Wirkung der Hormone verstärken kann. Auch alle anderen untersuchten Hormone (Testosteron, Dehydroepiandrosteron, Progesteron) hemmen die MAO - Aktivität, wobei die Hemmung in den Regionen relativ stärker ist, in denen von vornherein eine höhere Aktivität gefunden wird. Weitere Arbeiten bestätigen unsere Ergebnisse genau:

H. PARVEZ und S. PARVEZ entfernten bei Ratten die Nebennieren. Die MAO - Aktivität stieg daraufhin im Gehirn an und konnte durch Gabe von Steroidhormonen wieder gehemmt werden. Ähnlich untersuchten auch TONGE und GREENGRASS. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß Sexualhormone den Spiegel der biogenen Amine im Gehirn erhöhen. Zu welchen Überlegungen könnte nun die Hemmung der MAO - Aktivität durch Sexualhormone führen ?

KLAIBER, BOVERMANN et al. haben 1972 festgestellt, daß bei depressiven Frauen die MAO - Aktivität im Blutplasma erhöht ist. Sie stellten außerdem fest, daß im Verlauf eines Menstruationszyklus die Stärke der Depressionen schwankt. Dabei wechselten die Gemütszustände mit der Höhe des Östrogenspiegels. Eine Erhöhung des Östrogenspiegels schien mit einer Hemmung der MAO - Aktivität und damit mit einer weniger ausgeprägten Depression einherzugehen. Welchen Einfluß nun eine Östrogen Therapie auf den Verlauf der Depression hat, zeigen weitere Untersuchungen KLAIBERS und seiner Mitarbeiter.

Im Bereich des Corpus striatum und des Thalamus ist die MAO - Aktivität besonders hoch. (FREICKMANN 1974, KUHLE 1973). Die bevorzugte Schädigung des Corpus striatum bei der Huntington'schen Chorea ist bekannt (OEPPEN 1973). Durch unsere Versuche konnte festgestellt werden, daß die MAO - Aktivität im Bereich des Hirnstammes, also auch des Corpus striatum, durch Sexualhormone gehemmt werden kann. Durch Gabe von MAO - Hemmstoffen können choreatische Bewegungsstörungen beeinflußt werden (OEPPEN 1973) - warum also nicht auch durch Sexualhormone ?

Bei Choreapatienten wird schon im Anfang der Erkrankung eine katabole Stoffwechsellaage beobachtet. Sexualhormone haben oft einen anabolen Effekt. Es erscheint also auch von dieser Überlegung her vorteilhaft, Sexualhormone zur

Therapie heranzuziehen, um die fortschreitende Kachexie der Patienten aufzuhalten.

Es sollte also das Ziel weiterer Untersuchungen sein, durch Gabe von Sexualhormonen, auch in Kombination mit anderen Präparaten, Krankheiten zu beeinflussen, die mit einer Erhöhung der MAO - Aktivität im Gehirn einkergehen, wie dies bei den geschilderten Depressionen und der Huntington'schen Chorea der Fall ist. Welches Hormon nun dazu am besten geeignet ist, und die Frage, welche Krankheiten überhaupt beeinflußt werden können, geht über den Rahmen dieser Arbeit hinaus und sollte Ziel weiterer Untersuchungen sein.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß von Sexualhormonen auf die MAO - Aktivität in Hundehirnen untersucht. Wir führten mit unausgelesenen 11 Schäferhunden in - vitro - Versuche durch. Für in - vivo Versuche standen uns 8 reinrassige Beagles zur Verfügung.

Die größte Spontanaktivität der MAO fand sich im Bereich des Hirnstammes, eine etwas geringere in der grauen Substanz der Großhirnrinde und im Cerebellum, während sie in der Medulla oblongata und der weißen Substanz des Großhirns am geringsten war. In - vitro und in - vivo Versuche stimmen in dieser Hinsicht überein.

Durch Zusatz von Sexualhormonen wurde die MAO - Aktivität bei allen Versuchen, in - vitro stärker als in - vivo, gehemmt. Die stärkste Hemmung zeigte sich bei der Gabe von Progesteron. Dehydroepiandrosteron hemmte ebenfalls recht stark, während die Hemmung durch Testosteron und Dienöstroldiacetat deutlich geringer war.

Es wird diskutiert, ob die hemmende Wirkung der Sexualhormone auf die MAO - Aktivität im Gehirn genutzt werden kann, um bei Krankheiten, die mit einer Steigerung der MAO - Aktivität im Gehirn einhergehen eine Besserung des Krankheitsverlaufes zu erreichen.

6. Literaturverzeichnis

- COLLINS, G. G., M. SANDLER, E. D. WILLIAMS and M. B. YODIM: Multiple Forms of Human Brain Mitochondrial MAO. *Nature* 225, 817 - 820 (1970)
- FISCHER, W.: Über die MAO - Aktivität in verschiedenen Hirnregionen von Patienten mit verschiedenartigen Karzinomleiden.
(1973 persönliche Mitteilung)
- FREICKMANN, H. J.: Über die MAO - Aktivität in verschiedenen Hirnregionen von Patienten mit Herzinsuffizienz
(pers. Mitteilung 1973)
- KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1970)
- KAMBERI, I. A. and Y. KOBAYASHI: Monoamine Oxidase Activity in the Hypothalamus and various other brain areas and in some endocrine glands of the rat during the Estrus cycle *J. Neurochem.* 17, 261 - 268 (1970)
- KLAIBER, E. L., D. M. BROVERMAN and Y. KOBAYASHI: The Automatization cognitive Style, Androgens and Monoamine Oxidase. *Psychopharmacologia (Berl.)* 11, 320 - 336 (1967)
- KLAIBER, E. L., M. D. DONALD, M. BROVERMAN, W. VOGEL, Y. KOBAYASHI and D. MORIARTY: Effects of Estrogen Therapy on Plasma MAO - Activity and EEG Driving Responses of Depressed Women. *Amerik. J. Psychat.* 128, 1492 - 1498 (1972)

- KLAIBER, E. L., Y. KOBAYASHI and D. M. BROVERMAN:
Plasma monoamine oxidase activity in ovulating and amenorrhoeic women.
Paper delivered at 49th meeting of the Endocrine Society, Miami Beach (June 1967)
- KUSCHINSKY, G. und H. LULLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1972)
- LANGECKER, H.: Resorption, Verteilung und Ausscheidung der Gestagene.
Handb. Exp. Pharm. 22, 264 - 286 (1968)
- LEMAY, A. et L. BERLINGUET: Influence de la castration et des hormones sexuelles sur l'Activité de la Monoamine Oxydase chez le rat.
Rev. Can. Biol. 26, 295 - 303 (1967)
- NAGATSU, T., T. YAMAMOTO and M. HARADA: Purification and Properties of Human Brain Mitochondrial Monoamine Oxidase. Enzymologia 39, 15-25 (1970)
- OEPEN, H.: Steroid Metabolism and Thrombocyte Serotonin in Huntington's Chorea
Adv. in Neurology 1, 551 - 553 Raven Press, New York (1973)
- KUHS, H.: Über den Einfluß von Steroidhormonen auf die Aktivität der MAO (in vitro Versuche)
(pers. Mitteilung 1973)
- OEPEN, H.: pers. Mitteilung 1973

- PARVEZ, H. and S. PARVEZ: The Regulation of Monoamine Oxidase Activity by adrenal cortical Steroids. *Acta endocrinol.* 73, 509-517 (1973)
- POPOV, N., V. ROSLER, CHR. THIEHMANN und H. MATTHIES:
Eine empfindliche Methode zur Bestimmung der MAO - Aktivität im Gewebe durch Aldehydsemicarbazonmessung. *Acta biol. med. germ.* 26, 239 - 245 (1971)
- PRANGE, A. J., J. E. WHITE, M. A. LIPTON and A. M. KINKEAD: Influence of age on Monoamine - Oxidase and Catecholamin - O - Methyltransferase in rat tissues. *Life Sci.* 6, 581 - 587 (1967)
- ROBINSON, D. S., J. M. DAVIS, A. NIES, C. L. RAVARIS und D. SYLVESTER: Relation of sex and aging to monoamine oxidase activity of human brain plasma and platelets. *Arch. Gen. Psychiat.* 24, 536 - 539 (1971)
- SALSEDUC, M. M., I. J. JOFRE and J. A. IZQUIERDO:
Monoamine oxidase and Catechol - O - Methyltransferase Activity in cerebral Structures and Sexual Organs of Rats During Their Sexual Cycle. *Med. Pharmacol. exp. (Basel)* 14, 113 - 119 (1966)
- SCHILDKRAUT, J. J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *J. Psychiat.* 122, 509 - 522 (1965)
- SCHRODER, G.: Kritische Untersuchungen über die Brauchbarkeit der Methode von Popov und Mitarb. zur Bestimmung der MAO - Aktivität in Gewebeshomogenaten. (Diss. Marburg 1973)

- SCHNEIDER, G.: pers. Mitteilung 1973
- SOBOTTA, J. und H. BECHER: Atlas der Anatomie des Menschen, Band III. Verlag Urban und Schwarzenberg, München (1966)
- TIPTON, K. F., and A. P. DAWSON: The Distribution of Monoamine Oxidase and α - Glycerophosphate Dehydrogenase in Pig Brain.
Biochem. J. 108, 95 - 99 (1968)
- TONGE, S. R. and P. M. GREENGRASS:
The Acute Effects of Oestrogen and Progesterone on the Monoamine Levels of the Brain of Ovariectomised Rats.
Psychopharmacologia, 21, 374-381, (1971)
- UHLARIK, A.: pers. Mitteilung 1973
- VOGEL, W. H., V. ORFEL and B. CENTURY: Activities of enzymes involved in the formation and destruction of biogenic amines in various areas of human brain.
Pharm. Exp. Ther. 165, 169 - 203 (1968)
- WEINER, N.: Substrate Specificity of Brain Amine Oxidase of several Mammals. Arch. Biochem. Biophys. 91, 182 - 188 (1960)
- WEISSBACH, H., T. E. SMITH, J. W. DALY, B. WITKOP and S. UDENFRIEND: A rapid spectrophotometric assay of monoamine oxidase based on the rate of disappearance of kynuramine.
J. Biol. Chem. 235, 1160 - 1163 (1960)

YODIM, M. B. H., G. G. S. COLLINS and M. SANDLER:
Isoenzymes of soluble Mitochondrial MAO
FEBS Syposion 18, 281 - 289 (1970)

ZOLOVICK, A. J., R. PEARSE, K. W. BOEHLKE and B. E.
ELEFTERIOU: Monoamine Oxidase Activity
in Various Parts of the Rat Brain during
the Estrous Cycle. Science 154, 649 (1966)

Lebenslauf

Am 6. 9. 1949 wurde ich in Dieburg als zweites Kind des Postrates Dipl.-Ing. Josef Herz und seiner Frau Dr. med. Maria geboren. 1956 kam ich in die Volksschule Mainz - Zahlbach und besuchte ab 1958 die Volksschule in Darmstadt. 1960 wechselte ich auf das Ludwig - Georgs - Gymnasium in Darmstadt und bestand dort am 18. 7. 1968 das Abitur.

In Marburg studierte ich vom Wintersemester 1968 an Medizin. 1969 legte ich das Vorphysikum und 1971 das Physikum in Marburg ab. Die klinischen Semester studierte ich ebenfalls in Marburg und bestand dort im Juli 1974 das Staatsexamen.

Herrn Prof. Dr. H. Oepen spreche ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für seine fortwährende, hilfreiche Unterstützung meinen Dank aus.

Ich danke Herrn Dr. G. Schneider vom Institut für Humangenetik für die Hilfe bei der Beschaffung der Fachliteratur und für die selbstlose Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Herrn Prof. Dr. F. J. Haberich vom Institut für Angewandte Physiologie danke ich für die großzügige Bereitstellung der Versuchstiere (Beagles).

Herrn Prof. Dr. Lorenz vom Institut für Experimentelle Chirurgie sei für die Bereitstellung von Tiermaterial gedankt.

Den Tierpflegern H. Brusius und H. Peil danke ich sehr für die Unterbringung und liebevolle Pflege der Versuchstiere.

Von den Damen des Labors danke ich Frau S. Urlaub und Frau H. Grimm für die technische Assistenz und für die Hilfe beim Anfertigen der graphischen Darstellungen.

Meine akademischen Lehrer waren:

die Professoren

H. Amon, H. Arndt, G. Aurich, W. Barthelmai,
J. Berendes, C. Bode, W. Bommer, R. Buchholz,
D. Braasch, A. Castenholz, E. Daume, K. Dehnicke,
K. Dimroth, J. Dittrich, W. Dölle, H. Eißner,
A. Englhardt, G. Exner, H. C. Friederich,
D. Gallwitz, H. Ganz, H. Gerdes, K. Gössel,
K. Golenhofen, E. H. Graul, F. J. Haberich,
H. Hamelmann, H. Hardewig, K. Havemann, I. Hennis,
H. Hensel, H. J. Hering, H. Heuser, G. Hildebrandt,
W. Hort, P. Ihm, H. Jacob, G. Janke, H. Kaffarnik,
P. Karlson, G. Keil, D. Klaus, H. Kleinsasser,
H. G. Knauff, H. U. Koecke, W. Koransky,
F. Linneweh, W. Lorenz, W. Mannheim, D. Maroske,
G. A. Martini, S. Massarat, W. Niemeyer, W. Nultsch,
H. Oepen, G. Petri, J. Portig, P. Pots, M. Reim,
F. W. Richter, E. O. Riecken, G. Rodeck,
J. Rohen, E. Schaumlöffel, W. Schiff, F. Schleyer,
W. Schmid, H. Schmidt, P. Schmitz - Moormann,
G. Schneider, W. Seidel, K. Seifart, C. Sekeris,
R. Siegert, C. P. Sodomann, W. Straub, G. Sturm,
H. Stutte, G. Strohmeyer, W. Thoenes, A. Uhlarik,
W. Walcher, W. Wehrmeyer, G. G. Wendt,
W. Wesemann, U. Willenbockel.

